

ISOVANHEMPIEN ELINIÄN VAIKUTUS YKSILÖN VANHENEMISMUUTOKSIIN

Vili Hirvilammi
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Mikrobiologian ja immunologian tutkimusryhmä
Maaliskuu 2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Mikrobiologian ja immunologian tutkimusryhmä

HIRVILAMMI VILI: ISOVANHEMPIEN ELINIÄN VAIKUTUS YKSILÖN VANHENEMISMUUTOKSIIN

Kirjallinen työ, 34 s.
Ohjaajat: FT Saara Marttila, FM Tapio Nevalainen

Maaliskuu 2018

Avainsanat: epigeneettinen kello, BMI, rasvaprosentti, triglyseridit, tulehdusarvot, sytokiinit, tulehdus, inflammaging

Ihmisen vanhetessa eri elinjärjestelmien, kuten rasvakudoksen ja immuunijärjestelmän, toiminta häiriintyy, minkä seurauksena ihminen riski sairastua moniin sairauksiin kasvaa. Vanhenemista tapahtuu myös molekyylitasolla, sillä DNA:ssa tapahtuu vanhetessa epigeneettisiä muutoksia. Elinikä on osittain perinnöllistä ja pitkäikäisten ihmisten jälkeläiset sairastuvat vanhuuteen liittyviin sairauksiin myöhemmin. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, miten isovanhempien elinikä vaikuttaa jälkeläisten vanhenemiseen mittaamalla ja vertaamalla jälkeläisten rasvakudoksen, rasva-aineenvaihdunnan, immuunijärjestelmän ja DNA:n vanhenemismuutoksia.

Aineistona käytettiin Lasten Sepelvaltimotautien Riskitekijät -tutkimuksessa kerättyä aineistoa (n = 3 596), jota on kerätty eri puolilta Suomea vuodesta 1980 alkaen. Selvitettiin, miten tapausten isovanhempien eliniän pituus vaikuttaa tapausten rasvakoostumukseen, rasva-arvoihin, tulehdusarvoihin ja DNA-metylaatioikään, sillä näiden muuttujien arvojen suuruus on yhteydessä yksilön ikään. Analyysi tehtiin jakamalla tapaukset isovanhempien eliniän perusteella 55–74 vuotta ja yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsiin. Näissä ryhmissä verrattiin keskiarvoja ja mediaaneja kunkin muuttujan osalta. Muuttujille, joissa oli eroja ryhmien välillä, tehtiin joko kahden riippumattoman otoksen t-testi ja Mann-Whitney U-testi.

Selvisi, että isovanhempien yli 75 vuoden elinikä on yhteydessä naispuolisten lastenlasten alhaisempaan BMI:hin (1,7 BMI yksikköä alhaisempi), rasvaprosenttiin (5,4 prosenttiyksikköä alhaisempi) ja miespuolisten lastenlasten alhaisempiin triglyserideihin (0,21 mmol/l alhaisempi). Näihin tuloksiin vaikuttavat vanhenemisen ohella monet muutkin tekijät, kuten lihavuuteen vaikuttavat geenit, elämäntavat ja sosioekonominen asema. Muiden vanhenemismuutoksia kuvaavien muuttujien ja isovanhempien eliniän välillä ei kuitenkaan ollut merkitseviä yhteyksiä, joten isovanhempien eliniän vaikutuksesta nimenomaan jälkeläisten vanhenemiseen ei voitu tehdä johtopäätöksiä.

SISÄLLYS

| | |
|--|----|
| 1 JOHDANTO..... | 4 |
| 2 KIRJALLISUUSKATSAUS..... | 4 |
| 2.1 Vanheneminen ja elinikä..... | 4 |
| 2.2 Vanhenemisen ja eliniän periytyvyys..... | 6 |
| 2.3 Epigenetiikka..... | 7 |
| 2.4 Epigeneettiset vanhenemismuutokset ja DNA-metylaatioikä..... | 8 |
| 2.5 Rasva-aineenvaihdunnan vanhenemismuutokset..... | 8 |
| 2.6 Immuunijärjestelmän vanhenemismuutokset..... | 10 |
| 3 MENETELMÄT..... | 11 |
| 3.1 Tutkimusasetelma..... | 11 |
| 3.2 Aineisto..... | 11 |
| 3.3 Muuttujat..... | 11 |
| 3.4 Tapausten poissulku ja osittelu..... | 15 |
| 3.5 Tilastollinen käsittely..... | 16 |
| 4 TULOKSET..... | 21 |
| 5 POHDINTA..... | 27 |
| 5.1 Isovanhempien elinikä ja lastenlasten rasvakoostumus..... | 27 |
| 5.2 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet..... | 29 |
| 5.3 Tulosten merkitys ja tulevat tutkimukset..... | 30 |
| LÄHTEET..... | 31 |

1 JOHDANTO

Vanhenemiseen liittyy monia sairauksia ja kehon eri elinjärjestelmien toimintojen heikkenemistä (1). Ihmiset eivät kuitenkaan vanhene samalla tavalla. Kaikki eivät nimittäin sairastu ikääntyneille yleisiin sairauksiin ja jotkut ovat hyvin terveitä ja toimintakykyisiä korkeallakin iällä.

Ihmisten vanhenemista voidaan tutkia seuraamalla tiettyjä tekijöitä, jotka muuttuvat vanhetessa. Tällaiset tekijät ovat esimerkiksi DNA:n metylaatioikä (2), kehon rasvakoostumus (3, 4), lipidipitoisuudet (5) sekä tulehdusarvot (6).

Pitkäikäisyyden (7, 8) ja terveen ikääntymisen (8, 9) tiedetään olevan periytyvää. Tämän tutkimuksen tarkoitus on lisätä tietoa elimistössä tapahtuvien vanhenemismuutosten periytyvyydestä ja selvittää isovanhempien eliniän vaikutus heidän lastenlastensa biologiseen ikään ja terveyteen.

Tässä tutkimuksessa pyritään siis selvittämään, ovatko vanhenemismuutokset lievempiä niillä, joiden isovanhemmat ovat eläneet keskipitkän tai pitkän elämän kuin niillä, joiden isovanhemmat ovat eläneet lyhyen elämän. Tämä tehdään tutkimalla, miten isovanhempiensa elinikä vaikuttaa heidän lastenlastensa DNA-metylaatioikään, rasvakoostumukseen, lipidiarvoihin ja tulehdusarvoihin. Lisäksi tutkitaan, riippuvatko vanhenemismuutokset isovanhempien ja lastenlasten sukupuolesta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Vanheneminen ja elinikä

Vanheneminen koskettaa kaikenikäisiä ihmisiä ja jopa nuorilla aikuisilla havaitaan ikään liittyvää kognitiivista heikentymää, joka etenee edelleen ikääntyessä (10). Ihmisten vanhenemisnopeus on yksilöllinen, sillä jo alle keski-ikäisten ihmisten välillä havaitaan eroja vanhenemismuutoksia aivoissa, toimintakyvyssä, ulkonäössä ja koetussa terveydentilassa (11).

Vanhenemiseen molekyylitasolla liittyy DNA:han kertyvät vauriot ja kromosomien päissä olevien telomeerien lyhentyminen, minkä takia solu ei enää voi jakautua. Vanhetessa tapahtuu myös DNA:n luuntaan vaikuttavia epigeneettisiä muutoksia. Yksi tällainen epigeneettinen muutos on DNA:n metyloituminen. Näiden lisäksi proteiinien laadunvalvonnassa tapahtuu häiriöitä vanhetessa, minkä seurauksena soluihin kertyy niiden toimintaa haittaavia väärin laskostuneita proteiineja. Näiden vanhenemiseen liittyvien häiriöiden seurauksena monet solut menettävät kykynsä jakautua ja kantasolupopulaatiot ehtyvät, minkä seurauksena kudosten ylläpito ja uusiutuminen häiriintyy. Myös solujen välinen viestintä häiriintyy, mikä ilmenee esimerkiksi immuunijärjestelmän toiminnan heikentymisenä ja tulehdusvälittäjäaineiden liikaerittymisenä. (12)

Vanheneminen ilmenee myös elinjärjestelmien tasolla monina eri muutoksina. Esimerkiksi perusaineenvaihdunnan taso laskee, mikä johtaa painon ja kehon rasvapitoisuuden kasvuun. Niin sanotun viskeraalisen rasvakudoksen määrä vatsanalueella ja sisäelinten ympärillä kasvaa. Tämä sisäelimiin liittyvä viskeraalinen rasvakudos erittää tulehdusta edistäviä tulehdusvälittäjäaineita, mikä johtaa niiden määrän kasvuun elimistössä. Toinen vanhenemiseen liittyvä muutos elimistössä on lihas- ja luukudoksen määrän pieneneminen. (1)

Naiset elävät miehiä pitempään melkein kaikkialla maailmassa. Suomessa vuonna 2016 syntyneiden tyttöjen eliniänodote oli 84,1 vuotta ja poikien 78,4 vuotta (13). Sukupuolten välisen eron on arveltu johtuvan naisten tehokkaammasta immuunijärjestelmästä, estrogeenin vaikutuksista ja toisen x-kromosomin vaikutuksista. (14) X-kromosomin merkitys naisten pidemmälle eliniälle on kuitenkin kiistanalainen (15). Fysiologisten erojen lisäksi myös käyttäytyminen vaikuttaa eri sukupuolten kuolleisuuteen ja keskimääräiseen elinikään. Nuoria ja keski-ikäisiä miehiä nimittäin kuolee naisia enemmän tapaturmaisesti (16).

Sukupuolten väliset erot vanhenemisessä näkyvät tiettyjen vanhuuteen liittyvien sairauksien painottumisessa ja vaikutuksissa eri sukupuolille. Esimerkiksi iskeeminen sydänsairaus alkaa naisilla myöhemmin, mutta miehillä on suurempi kuolleisuus siihen. Sydämen vajaatoiminta on puolestaan yleisempi naisilla, mutta naiset selviävät tämän sairauden kanssa paremmin. Miehillä on suurempi

syöpäkuolleisuus, mutta osa tästä selittyy elintavoilla. Toisaalta naiset ovat miehiä alttiimpia dementialle. Vanhenemiseen liittyvien sairauksien lisäksi sukupuolten väliset erot vanhenemisessa tulevat esille immuunijärjestelmän vanhenemisessa, sillä immuunijärjestelmän vanhenemismuutokset etenevät nopeammin miehillä kuin naisilla. Yli 65-vuotiailla naisilla on miehiä yleisemmin insuliiniresistenssiä, keskivartalolihavuutta ja dyslipidemiaa eli korkea LDL-kolesteroli ja matala HDL-kolesteroli. (17) Miesten ja naisten sukerauhaset vanhenevat hyvin eri tahtiin, mikä ilmenee naisilla menopaussina, jolloin estrogeenin ja progesteronin määrät elimistössä laskevat nopeasti. Miehillä testosteronin erityys sen sijaan vähenee hitaasti koko aikuisiän ajan. Sekä miehillä että naisilla sukupuolihormonien määrän laskusta seuraa lihasmassan ja luun tiheyden pieneneminen, jotka pienenevät naisilla enemmän kuin miehillä. (18, 19)

2.2 Vanhenemisen ja eliniän periytyvyys

Elinikään vaikuttaa elintapojen ja sattuman lisäksi myös perintötekijät, joiden on arvioitu selittävän yksilöiden eliniän vaihtelusta noin 25 %. Eliniän periytyminen näkyy etenkin pitkäikäisten ihmisten kohdalla, sillä mitä pitemmän elämän vanhempi elää, sitä suuremmalla todennäköisyydellä myös hänen lapsensa elää vähintään yhtä pitkän elämän. (7)

Terve vanheneminen on määritelty vanhuuteen liittyvien sairauksien puuttumisena. Erityisesti pitkäikäisten jälkeläiset vanhenevat tällä tavalla terveesti, sillä satavuotiaiden jälkeläisillä on pienempi verenpainetaudin, diabeteksen, sydänkohtauksien ja halvauksien esiintyvyys kuin samanikäisillä verrokeilla. (8, 9)

Pitkäikäisyyden periytymisestä isältä pojalle ja äidiltä tyttärelle on ristiriitaista tietoa. Joidenkin tutkimusten mukaan pitkäikäisyys periytyy tällä tavalla sukupuolittain (20), mutta muiden mukaan pitkäikäisyyden periytyminen ei riipu sukupuolesta (21).

Vaikka noin 25 % eliniän vaihtelusta selittyy perimällä, vain pieni osa pitkäikäisyyteen vaikuttavista geeneistä tunnetaan ja ne liittyvät rasva-aineenvaihduntaan, immuunivasteeseen ja stressiin.

Parhaiten tunnetut pitkäikäisyyden geenit ovat APOE ja FOXO3A, joiden vaikutus pitkäikäisyyteen on osoitettu useissa tutkimuksissa. APOE koodaa apolipoproteiini E:tä, joka liittyy rasva-aineenvaihduntaan ja tulehdukseen. FOXO3A puolestaan liittyy insuliini-IGF1 reittiin. (7)

2.3 Epigenetiikka

Epigenetiikka tarkoittaa sellaisia perinnöllisiä muutoksia geenien toiminnassa, jotka eivät perustu DNA:n emäsjärjestyksen muuttumiseen. Epigeneettisten mekanismien avulla voidaan säädellä tiettyjen geenien tai genomin alueiden aktiivisuutta. Näistä epigeneettisistä mekanismeista pääasialliset ovat DNA-emästen metylaatio, DNA:han liittyvien histoniproteiinien muokkaaminen, kromatiinirihmojen kolmiulotteinen järjestäytyminen sekä ei-koodaavat RNA:t. (22)

Eniten tutkittu epigeneettinen mekanismi on DNA:n metylaatio, mikä on yleensä sytosiini-guaaniini-dinukleotideille (CpG) tapahtuvat ilmiö, jossa sytosiini-emäs metyloituu. Tietyissä DNA:n alueissa näitä CpG:tä on paljon tiheämmässä kuin muualla genomissa. Kyseisiä CpG-rikkaita alueita kutsutaan CpG-saarekkeiksi ja osa niistä sijaitsee lähellä geenien transkription aloituskohtaa. Tällaiset geenit liittyvät usein solusyklin säätelyyn ja DNA:n korjaukseen. Kun CpG-saareke ei ole metyloitunut, siihen liittyvää geeniä yleensä luetaan aktiivisesti. Metyloitunut CpG-saareke vastaavasti yleensä vaimentaa geenin luennan. (22)

DNA:n metylaatioasteen kasvamista kutsutaan hypermetylaatioksi ja metylaation kumoutumisesta tapahtuvaa DNA:n metylaatioasteen vähenemistä kutsutaan vastaavasti hypometylaatioksi. Hypo- ja hypermetylaatiota tapahtuu somaattisissa soluissa yksilön elämän aikana ja runsaasti myös sikiönkehityksen aikana ja sukusolujen kehittyessä. (22)

2.4 Epigeneettiset vanhenemismuutokset ja DNA-metylaatioikä

DNA:n metylaatioissa tapahtuu yksilön vanhenemisen yhteydessä muutoksia. Tästä ilmiöstä käytetään nimeä ”epigenetic drift”. Vanhenemisen edetessä laajalta alueelta genomista hypometyloituu ja joidenkin geenien säätelyalueen CpG-saarekkeet hypermetyloituvat. Geenit, joihin vanhenemiseen liittyvää hypermetylaatio kohdistuu, liittyvät solusignaalointiin, syöpään, pitkäikäisyyteen ja yksilönkehitykseen. Tiettyjen vanhenemiseen liittyvien epigeneettisten muutosten ollessa ohjelmoituja, jotkin muutoksista ovat kuitenkin satunnaisia, mikä johtaa erilaisiin metylaatioprofiileihin vanhoilla ihmisillä. Nuorten ihmisten metylaatioprofiilit muistuttavat sen sijaan toisiaan. (23)

Myös muut tekijät kuin vanheneminen voivat aiheuttaa DNA:han vanhenemistä muistuttavia metylaatiomuutoksia. Esimerkiksi korkea painoindeksi (BMI, Body Mass Index) saa aikaan samanlaisia vanhenemismuutoksia DNA:n metylaatioissa kuin vanheneminen itse. Lihavat keski-ikäiset vaikuttavat siis olevan epigeneettisesti vanhempia kuin normaalipainoiset keski-ikäiset. (24) Kalansyönti ja alkoholin kohtuukäyttö ovat puolestaan yhteydessä nuoreen epigeneettiseen profiiliin (25)

DNA:n metylaatioissa tapahtuvien vanhenemismuutosten perusteella voidaan määrittää yksilön DNA-metylaatioikä. Tämä ikä korreloi hyvin yksilön kronologisen iän kanssa ja sen avulla on mahdollista tutkia perintötekijöiden ja ympäristötekijöiden vaikutusta vanhenemiseen. (2) DNA-metylaatioiän hidastuneisuus tai kiihtyneisyys voidaan laskea vähentämällä se kronologisesta iästä. Kiihtynyt DNA-metylaatioikä tarkoittaa, että yksilö on epigeneettisesti vanhempi kuin, mitä hänen kronologisen iän perusteella pitäisi olla. Kiihtynyt DNA-metylaatioikä ennustaa korkeampaa verisuonitauti- ja syöpäkuolleisuutta sekä korkeampaa kokonaiskuolleisuutta (all-cause mortality) (26, 27).

2.5 Rasva-aineenvaihdunnan vanhenemismuutokset

Vanhetessa rasvakudoksen koostumus ja sijainti muuttuu. Rasvaa siirtyy alaruumiista ja ihonalaiskudoksesta muun muassa sisäelinten ympärille ja lihaksiin. (3, 4) Sisäelimiin kertyvää rasvaa

eli viskeraalista rasvakudosta pidetään ikääntymisen tunnusmerkkinä ja se lisää insuliiniresistenssin, tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonisairauksien, halvauksen, metabolisen oireyhtymän ja kuoleman riskiä (4, 28). Yksi tärkeimmistä rasvakudoksen määrää lisäävistä tekijöistä on perusmetabolian tason laskeminen 5–25 % vanhetessa (1).

Vanhetessa tapahtuvat rasvakudoksen koostumuksen muutokset ovat senesenttien solujen (senescent cell) kertyminen rasvakudokseen, rasvasolujen koon pieneneminen, rasvakudoksen fibrotisoituminen sekä heikentynyt verisuonitus (28). Senesentti solu tarkoittaa solua, jonka solusykli on pysähtynyt eikä se kykene jakautumaan, vaikka se saisi mitoottisia signaaleja. Senesentti solu on kuitenkin metabolisesti aktiivinen ja elinkykyinen. (29)

Rasvakudoksen toiminta häiriintyy vanhetessa, mikä johtuu siitä, että rasvasolujen esiasteiden erilaistuminen kypsiksi rasvasoluiksi ei tapahdu enää oikein (3). Syntyy väärinerilaistuneita rasvasoluja, jotka muistuttavat senesenttejä soluja (30). Rasvakudoksen toiminnan häiriintymisen seurauksena rasvakudosta alkaa kertyä paikkoihin, jossa sitä ei nuorempana ollut ja se alkaa pitää yllä matalaa systeemistä tulehdustilaa. Rasvakudoksen muutosten lisäksi vapaiden rasvahappojen määrä verenkierrossa lisääntyy, mikä aiheuttaa ateroskleroosia, insuliiniresistenssiä ja tulehdusta. (3)

Matala-asteinen tulehdustila ohjaa vapaiden radikaalien kanssa mesenkymaalisia kantasoluja erilaistumaan rasvasoluiksi, minkä seurauksena rasvakudoksen määrä lisääntyy. Rasvakudos puolestaan ylläpitää tulehdustilaa, mikä ylläpitää edelleen rasvakudoksen muodostumista. (1) Tämä ilmenee siten, että vanhoilla ylipainoisilla ihmisillä lihavuus on yhteydessä tulehdusta edistävien sytokiinien interleukiini 1:n (IL-1), interleukiini 6:n (IL-6), tumor necrosis factor α :n (TNF- α) sekä C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP) korkeaan määrään veressä (28). Matala-asteista tulehdustilaa käsitellään lisää seuraavassa osiossa.

Vanhenemiseen liittyy häiriö lipidiaineenvaihdunnassa, mikä lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä. Plasman lipidipitoisuudet kasvavat vanhetessa. Lipidit kuljetetaan veressä lipoproteiineissa, mikä helpottaa niiden siirtymistä kudoksesta toiseen. Lipoproteiineista tärkeimmät ovat low density

lipoprotein (LDL), joka kuljettaa kolesterolia kudoksiin, sekä high density lipoprotein (HDL), joka kerää kolesterolia kudoksista ja kuljettaa sitä maksaan, jossa se eritetään sappeen. Vanhetessa maksan LDL-reseptorit vähenevät, mikä vähentää LDL:n poistumista plasmasta. (5)

2.6 Immuunijärjestelmän vanhenemismuutokset

Immuunijärjestelmän toiminnan heikkenemistä vanhetessa kutsutaan immunosenesenssiksi. Siinä soluvälitteiset ja vasta-ainevälitteiset immuunivasteet heikentyvät. Myös luonnollisen immunitietin toiminta heikkenee, mutta vähemmän kuin opitun immunitietin toiminta. (31) Immuunijärjestelmän heikentynyt toiminta altistaa infektioille, syöville ja autoimmuunisairauksille (32).

Immuunijärjestelmän solut syntyvät luuytimessä olevista hematopoieettisista kantasoluista. Vanhetessa näiden kantasolujen uusiutumiskyky heikkenee ja niiden määrä vähenee. Vanhojen ihmisten naiiveilla T-soluilla on lyhemmät telomeerit, vähemmän T-solureseptoreja, heikompi interleukiini 2:n tuotanto sekä ne jakaantuvat ja muuttumat huonommin vaikuttajasoluiksi. Lisäksi kypsien T-solujen pintamolekyyleissä on puutoksia tai vikoja. Vasta-ainevälitteisen immunitietin B-solujen toiminnan heikkeneminen puolestaan perustuu heikentyneeseen vuorovaikutukseen muiden immuunijärjestelmän solujen kanssa. (31)

Luonnollisen immunitietin toiminnan heikkeneminen vanhetessa perustuu makrofagien ja neutrofiilien heikentyneeseen kykyyn fagositoida ja tappaa patogeenejä. Muita muutoksia vanhetessa ovat, että luonnollisten tappajasolujen kyky tappaa soluja heikentyy ja dendriittisolujen kyky stimuloida T-soluja heikentyy. (31)

Vanhenemiseen liittyy matala-asteinen tulehdustila, jossa tulehdusmerkkiaineiden IL-6:n ja CRP:n pitoisuudet kasvavat. Tämä inflammagingiksi kutsuttu ilmiö riski kuolemalle ja sairauksille. Matala-asteisen tulehdustilan syntymekanismiin arvellaan olevan omia kudoksia vaurioittavat reaktiiviset molekyylit, vaurioituneet sytokiinejä erittävät solut sekä häiriöt solusignaaloinnissa. (6) Toinen tärkeä tulehdustilan ylläpitäjä ja syntymekanismi on vanhetessa lisääntyvä viskeraalinen rasvakudos (1, 4).

3 MENETELMÄT

3.1 Tutkimusasetelma

Kuten kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin, iässä jossa vanhenemismuutokset ilmaantuvat, on vaihteluita ihmisten välillä (11) ja osa eliniän vaihtelusta selittyy perimällä (7). Näin ollen tehtiin retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin isovanhempien eliniän vaikutusta heidän lastenlapsissaan havaittavien vanhenemismuutosten laatuun. Koska vanhetessa tapahtuu muutoksia DNA-metylaatioiässä (2), rasvakoostumuksessa (3, 4), lipidiarvoissa (5) ja tulehdusarvioissa (6), kuten kirjallisuuskatsauksessa todettiin, käytetään näitä ilmiöitä kuvaavia muuttujia tapausten vanhenemismuutosten laadun mittaamisessa ja vertailussa. Tutkittiin erikseen mies- ja naispuolisten tapausten isänisän, äidinäidin ja yli 75-vuotta eläneiden isovanhempien kokonaismäärän vaikutusta tapausten DNA-metylaatioikään, rasvakoostumukseen, lipidiarvoihin ja tulehdusarvoihin.

3.2 Aineisto

Tutkimuksessa käytetty aineisto on Lasten Sepelvaltimotautien Riskitekijät (LASERI) -tutkimus. Sen suuruus on $n = 3\,596$. Aineiston kerääminen alkoi vuonna 1980. Aineiston tapauksia alettiin seurata heidän ollessaan 3–18-vuotiaita, minkä jälkeen heille on tehty useita seurantatutkimuksia. Tuorein seuranta tehtiin vuosina 2011 ja 2012. Tällöin tapaukset olivat 34–49 vuotta vanhoja. Aineisto on kerätty kyselykaavakkeiden, fyysisten mittausten ja verikokeiden avulla.

LASERI -tutkimuksen on hyväksynyt Helsingin, Turun, Tampereen, Kuopion ja Oulun yliopistosairaaloiden eettiset komiteat (pääösnumero 533/2006 (33)). LASERI -tutkimus suoritettiin Helsingin julistuksen ohjeiden mukaan ja kaikki osallistujat antoivat kirjallisen suostumuksensa.

3.3 Muuttujat

Aineistossa isovanhempien ikä oli ilmoitettu vain luokiteltuna muuttujana. Luokat olivat jokaiselle isovanhemmalle alle 55-vuotiaina kuolleet, 55–64-vuotiaina kuolleet, 65–74-vuotiaina kuolleet ja yli

75-vuotiaina kuolleet. Alle 55-vuotiaina kuolleet poissuljettiin, koska tässä ryhmässä on todennäköisesti paljon sellaisia ihmisiä, jotka eivät ole kuolleet mihinkään vanhuuteen liittyvään sairauteen.

Jokaiselle isovanhemmalle tehtiin uusi luokiteltu muuttuja, jossa isovanhempien elinikä oli 55–74 vuotta tai yli 75 vuotta. Koska aineistossa ei erikseen oltu eritelty vanhana, kuten esimerkiksi yli 90-vuotiaina kuolleita, yli 75-vuotiaina kuolleiden ryhmää pidetään tässä tutkimuksessa niiden ihmisten ryhmänä, johon sisältyivät sekä keskipitkän, että pitkän elämän eläneet ihmiset. 55–74 vuotta eläneiden ryhmää pidetään nuorena kuolleiden ryhmänä.

Tehtiin muuttuja, joka ilmoittaa yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärän niiltä tapauksilta, joiden kaikki neljä isovanhempaa ovat kuolleet. Tämän muuttujan luokat ovat 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa ja 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa. Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrä jaettiin näihin luokkiin, jotta niiden koot soveltuisivat paremmin vain pieneltä tutkimuspopulaation osalta kerättyjen muuttujien tutkimiseen.

Tutkimuksessa käytetyt altistukset olivat isänsän kuolinikä ($n = 1\,645$), äidinäidin kuolinikä ($n = 1\,464$) ja yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrä, kun kaikki neljä isovanhempaa olivat kuolleet ($n = 598$). Isänsän kuoliniän avulla tutkittiin isän kautta tapahtuvaa periytymistä ja äidinäidin kuoliniän avulla tutkittiin äidin kautta tapahtuvaa periytymistä. Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrän avulla tutkittiin kaikkien isovanhempien kokonaisvaikutusta tapausten vanhenemismuutoksiin.

Tutkimuksessa käytetyt vasteet yksilöiden välisten vanhenemismuutosten erojen kuvaillussa olivat kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus, mikä ilmaisee kuinka monta vuotta yksilö on biologisesti vanhempi tai nuorempi hänen kronologiseen ikäänsä nähden. Muut vasteet olivat tulehdusarvot, lipidiarvot ja kehon rasvakoostumus.

DNA-metylaatioaste määritettiin kokoverinäytteistä Infinitem Illumina HumanMethylation 450k BeadChip -sirulla ja DNA-metylaatioasteen perusteella laskettiin DNA-metylaatioikä (34, 2). Kalenteri-

iän ja DNA-metylaatioiän erotus laskettiin vähentämällä kalenteri-ikästä DNA-metylaatioikä. Näin voitiin vertailla eri ikäisiä tapauksia keskenään. Jos erotus on positiivinen, tapauksen DNA-metylaatioikä on pienempi kuin hänen kalenteri-ikänsä eli tapauksen biologinen ikä on hidastunut. Jos taas erotus on negatiivinen, tapauksen DNA-metylaatioikä on suurempi kuin hänen kalenteri-ikänsä eli tapauksen biologinen ikä on kiihtynyt. DNA-metylaatioikä oli laskettu vuosille 1986 (n = 166) ja 2011 (n = 169). Molempien vuosien tietoja käytettiin tässä tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa tutkitut tulehdusarvot ovat C-reaktiivinen proteiini (CRP, n = 2 046), interleukiini 6 (IL-6, n = 208), tumor necrosis factor α (TNF- α , n = 208) ja interferoni γ (INF- γ , n = 208). Tulehdusarvot oltiin mitattu verikokeilla. CRP oltiin mitattu vuonna 2011 ja muut tulehdusarvot vuonna 2001. CRP:n viitearvo on alle 10 mg/l (35).

Kehon rasvakoostumusta ja rasva-aineenvaihdunnan tilaa kuvaavina muuttujina käytettiin tässä tutkimuksessa BMI:a (n = 2 049), joka laskettiin jakamalla paino (kg) pituuden neliöllä (m²), rasvaprosenttia (n = 356), joka on määritetty mittaamalla kehon sähköisiä ominaisuuksia, sekä kokonaiskolesterolia (n = 2 046), HDL-kolesterolia (n = 2 044), LDL-kolesterolia (n = 1 999) ja triglyseridejä (n = 2 046). Kaikkien näiden muuttujien paitsi HDL-kolesterolin nousu tulkitaan tässä tutkimuksessa vanhenemismuutokseksi. HDL-kolesterolin lasku tulkitaan vanhenemismuutokseksi. Kolesterolia ja triglyseridit oltiin määritetty vuonna 2011. BMI oltiin määritetty vuonna 2011 ja rasvaprosentti vuonna 2001. BMI:n viitearvo on alle 25 kg/m², kokonaiskolesterolin alle 5 mmol/l, LDL-kolesterolin alle 3 mmol/l, HDL-kolesterolin yli 1 mmol/l ja triglyseridien alle 1,7 mmol/l (36).

Tapauksen iät sinä vuonna, jona muuttujat on mitattu tai jota vastaavaksi ne on määritetty, on esitetty taulukossa 1. Taulukossa 2 on selitettynä, kuinka monelta tapaukselta on tiedossa kukin muuttuja sen perusteella, kuinka pitkään tapauksen isänsä tai äidinäiti eli, tai kuinka monta yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa hänellä on.

Taulukko 1. Tapausten iät sinä vuonna, jona kukin vastemuuttuja on mitattu tai, jota vastaavaksi se on määritetty.

| Vastemuuttuja | Vuosi, jona vastemuuttuja on mitattu tai, jota vastaavaksi se on määritetty | Tapausten iät |
|---|---|---------------|
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus | 1986 | 9–24 vuotta |
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus | 2011 | 34–49 vuotta |
| CRP | 2011 | 34–49 vuotta |
| IL-6 | 2001 | 24–39 vuotta |
| TNF- α | 2001 | 24–39 vuotta |
| Interferoni γ | 2001 | 24–39 vuotta |
| BMI | 2011 | 34–49 vuotta |
| Rasvaprosentti | 2001 | 24–39 vuotta |
| Kokonaiskolesteroli | 2011 | 34–49 vuotta |
| HDL-kolesteroli | 2011 | 34–49 vuotta |
| LDL-kolesteroli | 2011 | 34–49 vuotta |
| Triglyseridit | 2011 | 34–49 vuotta |

Taulukko 2. Aineiston koko ja jakautuminen sekä tapausten määrät eri ryhmissä. Koko aineiston koko on $n = 3\,596$. Samoilla tapauksilla on tiedossa useita muuttujia. Taulukossa kerrotaan sukupuolittain kuinka monelta tapaukselta on tiedossa kunkin isovanhemman kuolinikä ja kuinka monelta tapaukselta on tiedossa tässä ryhmässä vielä jokin vastemuuttuja. Koko aineisto -sarakeessa kerrotaan sukupuolittain kuinka monelta tapaukselta on tiedossa kukin vastemuuttuja.

| | Isän isän elinikä | | | Äidin äidin elinikä | | | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärä | | | Koko aineisto |
|---|-------------------|---------------|----------|---------------------|---------------|----------|---|-----|----------|---------------|
| | 55-74 vuotta | Yli 75 vuotta | Yhteensä | 55-74 vuotta | Yli 75 vuotta | Yhteensä | 0-2 | 3-4 | Yhteensä | |
| Miehet ja naiset | 946 | 699 | 1 645 | 612 | 852 | 1 464 | 376 | 222 | 598 | 3 596 |
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus -11 | 59 | 50 | 109 | 40 | 68 | 108 | 23 | 16 | 39 | 169 |
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus -86 | 59 | 48 | 107 | 40 | 67 | 107 | 23 | 16 | 39 | 166 |
| CRP | 679 | 496 | 1 175 | 438 | 614 | 1 052 | 274 | 151 | 425 | 2 046 |
| IL-6 | 77 | 69 | 146 | 50 | 75 | 125 | 31 | 24 | 55 | 208 |
| TNF- α | 77 | 69 | 146 | 50 | 75 | 125 | 31 | 24 | 55 | 208 |
| Interferoni γ | 77 | 69 | 146 | 50 | 75 | 125 | 31 | 24 | 55 | 208 |
| BMI | 679 | 500 | 1 179 | 438 | 617 | 1 055 | 274 | 153 | 427 | 2 049 |
| Rasvaprosentti | 121 | 108 | 229 | 92 | 116 | 208 | 48 | 33 | 81 | 356 |
| Kokonaiskolesteroli | 679 | 496 | 1 175 | 438 | 614 | 1 052 | 274 | 151 | 425 | 2 046 |
| HDL-kolesteroli | 678 | 496 | 1 174 | 438 | 612 | 1 050 | 274 | 151 | 425 | 2 044 |
| LDL-kolesteroli | 664 | 486 | 1 150 | 429 | 602 | 1 031 | 268 | 147 | 415 | 1 999 |
| Triglyseridit | 679 | 496 | 1 175 | 438 | 614 | 1 052 | 274 | 151 | 425 | 2 046 |

Taulukko 2 jatkuu sivulta 14.

| | Isän isän elinikä | | | Äidin äidin elinikä | | | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärä | | | Koko aineisto |
|--|-------------------|---------------|----------|---------------------|---------------|----------|---|-----|----------|---------------|
| | 55-74 vuotta | Yli 75 vuotta | Yhteensä | 55-74 vuotta | Yli 75 vuotta | Yhteensä | 0-2 | 3-4 | Yhteensä | |
| Miehet | 410 | 305 | 715 | 260 | 364 | 624 | 176 | 100 | 276 | 1 764 |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-erotus -11 | 22 | 24 | 46 | 18 | 29 | 47 | 10 | 9 | 19 | 67 |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-erotus -86 | 22 | 24 | 46 | 18 | 28 | 46 | 10 | 9 | 19 | 66 |
| CRP | 293 | 212 | 505 | 190 | 256 | 446 | 130 | 62 | 192 | 931 |
| IL-6 | 56 | 45 | 101 | 37 | 50 | 87 | 24 | 15 | 39 | 144 |
| TNF- α | 56 | 45 | 101 | 37 | 50 | 87 | 24 | 15 | 39 | 144 |
| Interferoni γ | 56 | 45 | 101 | 37 | 50 | 87 | 24 | 15 | 39 | 144 |
| BMI | 293 | 214 | 507 | 191 | 257 | 448 | 130 | 63 | 193 | 931 |
| Rasvaprosentti | 52 | 56 | 108 | 41 | 56 | 97 | 23 | 17 | 40 | 172 |
| Kokonaiskolesteroli | 293 | 212 | 505 | 190 | 256 | 446 | 130 | 62 | 192 | 931 |
| HDL-kolesteroli | 292 | 212 | 504 | 190 | 254 | 444 | 130 | 62 | 192 | 929 |
| LDL-kolesteroli | 281 | 205 | 486 | 181 | 247 | 428 | 125 | 60 | 185 | 893 |
| Triglyseridit | 293 | 212 | 505 | 190 | 256 | 446 | 130 | 62 | 192 | 931 |
| Naiset | 536 | 394 | 930 | 352 | 488 | 840 | 200 | 122 | 322 | 1 832 |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-erotus -11 | 37 | 26 | 63 | 22 | 39 | 61 | 13 | 7 | 20 | 102 |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-erotus -86 | 37 | 24 | 61 | 22 | 39 | 61 | 13 | 7 | 20 | 100 |
| CRP | 386 | 284 | 670 | 248 | 358 | 606 | 144 | 89 | 233 | 1 115 |
| IL-6 | 21 | 24 | 45 | 13 | 25 | 38 | 7 | 9 | 16 | 64 |
| TNF- α | 21 | 24 | 45 | 13 | 25 | 38 | 7 | 9 | 16 | 64 |
| Interferoni γ | 21 | 24 | 45 | 13 | 25 | 38 | 7 | 9 | 16 | 64 |
| BMI | 386 | 286 | 672 | 247 | 360 | 607 | 144 | 90 | 234 | 1 118 |
| Rasvaprosentti | 69 | 52 | 121 | 51 | 60 | 111 | 25 | 16 | 41 | 184 |
| Kokonaiskolesteroli | 386 | 284 | 670 | 248 | 358 | 606 | 144 | 89 | 233 | 1 115 |
| HDL-kolesteroli | 386 | 284 | 670 | 248 | 358 | 606 | 144 | 89 | 233 | 1 115 |
| LDL-kolesteroli | 383 | 281 | 664 | 248 | 355 | 603 | 143 | 87 | 230 | 1 106 |
| Triglyseridit | 386 | 284 | 670 | 248 | 358 | 606 | 144 | 89 | 233 | 1 115 |

3.4 Tapausten poissulku ja osittelu

Tapaukset, joiden isovanhempi kuoli alle 55-vuotiaana, poissuljettiin, koska nämä isovanhemmat eivät todennäköisesti ole kuolleet mihinkään vanhuuteen liittyvään sairauteen. He ovat esimerkiksi voineet kuolla tapaturmaisesti. Tapaukset jaettiin sukupuolen mukaan miehiin ja naisiin, jotta sukupuolen vaikutusta yksilön vanhenemiseen voitiin erikseen tutkia.

Tutkittiin ikäjakaumat ryhmissä, joihin tapaukset oltiin jaettu heidän isovanhempiensa eliniän mukaan, ja todettiin, että jakaumat ovat samanlaiset. Ryhmiä pidettiin siis keskenään vertailukelpoisina, eikä tapauksia tarvinnut ryhmitellä iän mukaan.

3.5 Tilastollinen käsittely

Tutkittiin erikseen miehillä ja naisilla heidän isänsä eliniän, äidinäitinsä eliniän sekä yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrän vaikutusta kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotukseen vuosilta 2011 ja 1986, CRP:n pitoisuuteen, IL-6:n pitoisuuteen, TNF- α :n pitoisuuteen, interferoni- γ :n pitoisuuteen, BMI:hin, rasvaprosenttiin, kokonaiskolesterolin pitoisuuteen, LDL-kolesterolin pitoisuuteen, HDL-kolesterolin pitoisuuteen ja triglyseridien pitoisuuteen. Tilastollisessa analyysissä käytettiin SPSS-ohjelmiston versiota 23.

Tapaukset jaettiin ensin niihin, joiden isänsä oli kuollut 55–74-vuotiaana ja niihin, joiden isänsä oli kuollut yli 75-vuotiaana. Laskettiin keskiarvot ja mediaanit kullekin vastemuuttujalle näissä ryhmissä ja ryhmiä vertailtiin keskenään. Tämä tehtiin uudelleen jakamalla tapaukset niihin, joiden äidinäiti oli kuollut 55–74-vuotiaana ja niihin, joiden äidinäiti oli kuollut yli 75-vuotiaana. Lopuksi tämä vielä toistettiin jakamalla tapaukset niihin, joilla oli 0–2 yli 75-vuotiaana kuollutta isovanhempaa ja niihin, joilla oli 3–4 yli 75-vuotiaana kuollutta isovanhempaa. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Miesten ja naisten kalenteri-ään ja DNA-metylaatioään erotuksen, tulehdusarvojen, lipidiarvojen ja kehon rasvakoostumuksen riippuvuus heidän isovanhempiensa eliniästä.

| | Nainen | | | Mies | | |
|---|--------|-----------|----------|------|-----------|----------|
| | n | Keskiarvo | Mediaani | n | Keskiarvo | Mediaani |
| Kalenteri-ään ja DNA-metylaatioään erotus 2011 (vuotta) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 37 | 1,3647 | 1,0877 | 22 | 0,3168 | 0,5094 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 26 | 1,2522 | 0,9144 | 24 | - 0,2708 | 0,6516 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 22 | 1,9388 | 1,5992 | 18 | - 0,2161 | 0,6516 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 39 | 0,3666 | 0,2884 | 29 | - 0,1873 | 0,4562 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 13 | 1,5911 | 2,0407 | 10 | - 1,1617 | 0,3273 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 7 | 1,0613 | 0,2606 | 9 | 0,6719 | 1,3741 |
| Kalenteri-ään ja DNA-metylaatioään erotus 1986 (vuotta) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 37 | 1,4889 | 1,4208 | 22 | 2,2925 | 2,0617 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 24 | 1,9436 | 1,6387 | 24 | 1,0868 | 1,3469 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 22 | 2,3007 | 2,2430 | 18 | 2,1918 | 2,3334 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 39 | 0,7267 | 1,2092 | 28 | 2,0637 | 2,0716 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 13 | 1,6947 | 1,3549 | 10 | 0,6407 | 0,4361 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 7 | 1,4131 | 2,5203 | 9 | 1,3083 | 1,6905 |
| CRP (mg/l) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 386 | 1,7788 | 0,7100 | 293 | 1,6847 | 0,8100 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 284 | 1,9251 | 0,8300 | 212 | 1,3183 | 0,7250 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 248 | 1,5959 | 0,7900 | 190 | 1,4761 | 0,8450 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 358 | 1,9566 | 0,8350 | 256 | 1,6624 | 0,7250 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 144 | 1,6515 | 0,7900 | 130 | 1,8838 | 0,8300 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 89 | 1,6353 | 0,7100 | 62 | 1,0608 | 0,7250 |
| IL-6 (pg/ml) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 21 | 8,8748 | 5,3800 | 56 | 14,9768 | 5,3800 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 24 | 11,8733 | 6,2000 | 45 | 13,9684 | 7,2900 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 13 | 6,4469 | 5,6500 | 37 | 26,1316 | 7,1300 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 25 | 12,8660 | 6,4900 | 50 | 11,8326 | 6,5450 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 7 | 4,8114 | 4,9800 | 24 | 15,5425 | 6,4800 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 9 | 21,6511 | 10,8700 | 15 | 14,8687 | 9,8900 |
| TNF-alfa (pg/ml) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 21 | 3,8019 | 3,1000 | 56 | 5,3425 | 3,8150 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 24 | 3,5542 | 3,4450 | 45 | 3,7371 | 3,1600 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 13 | 4,4277 | 4,1400 | 37 | 8,9492 | 3,5000 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 25 | 3,2384 | 2,8900 | 50 | 5,1970 | 3,8900 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 7 | 3,6357 | 3,8400 | 24 | 4,4292 | 3,7300 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 9 | 3,4378 | 2,8100 | 15 | 4,4040 | 4,3000 |
| Interferoni gamma (pg/ml) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 21 | 16,9605 | 0,6400 | 56 | 20,9525 | 0,6400 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 24 | 2,3371 | 0,6400 | 45 | 34,7407 | 0,6400 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 13 | 19,5446 | 0,6400 | 37 | 58,9011 | 0,6400 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 25 | 6,5220 | 0,6400 | 50 | 14,5512 | 0,6400 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 7 | 2,2443 | 0,6400 | 24 | 10,5446 | 0,8600 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 9 | 9,3356 | 0,6400 | 15 | 7,3753 | 0,6400 |

Taulukko 3 jatkuu sivulta 17.

| | Nainen | | | Mies | | |
|---|--------|-----------|----------|------|-----------|----------|
| | n | Keskiarvo | Mediaani | n | Keskiarvo | Mediaani |
| BMI (BMI yksikköä) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 386 | 26,1572 | 25,0678 | 293 | 27,0945 | 26,5118 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 286 | 26,3170 | 25,0528 | 214 | 26,7505 | 25,8112 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 247 | 25,9475 | 25,1532 | 191 | 27,3860 | 26,8810 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 360 | 26,7853 | 25,7387 | 257 | 26,9095 | 26,0933 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 144 | 27,1221 | 26,1881 | 130 | 27,1609 | 26,1727 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 90 | 25,7409 | 24,4754 | 63 | 26,9648 | 26,2649 |
| Rasvaprosentti (%) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 69 | 26,1783 | 25,0000 | 52 | 16,4096 | 15,9000 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 52 | 28,2442 | 26,9000 | 56 | 16,0196 | 15,2000 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 51 | 26,2255 | 24,8000 | 41 | 16,7756 | 15,8000 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 60 | 27,2167 | 25,2500 | 56 | 15,9946 | 15,8500 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 25 | 28,2960 | 25,9000 | 23 | 17,0391 | 15,9000 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 16 | 22,8750 | 23,5500 | 17 | 16,1176 | 15,9000 |
| Kokonaiskolesteroli (mmol/l) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 386 | 5,0870 | 5,0000 | 293 | 5,3198 | 5,3000 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 284 | 5,0648 | 5,0000 | 212 | 5,3547 | 5,3000 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 248 | 5,0677 | 5,0500 | 190 | 5,4247 | 5,3000 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 358 | 5,0939 | 5,0000 | 256 | 5,3332 | 5,2000 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 144 | 5,1438 | 5,1000 | 130 | 5,3738 | 5,3000 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 89 | 5,1022 | 5,1000 | 62 | 5,4258 | 5,4000 |
| HDL-kolesteroli (mmol/l) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 386 | 1,4545 | 1,4200 | 292 | 1,1778 | 1,1150 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 284 | 1,4029 | 1,3500 | 212 | 1,2103 | 1,1800 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 248 | 1,4196 | 1,3900 | 190 | 1,1968 | 1,1450 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 358 | 1,4152 | 1,3900 | 254 | 1,2134 | 1,1650 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 144 | 1,4690 | 1,4200 | 130 | 1,1935 | 1,1200 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 89 | 1,3951 | 1,3700 | 62 | 1,1882 | 1,1350 |
| LDL-kolesteroli (mmol/l) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 383 | 3,1348 | 3,1100 | 281 | 3,4214 | 3,3700 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 281 | 3,1581 | 3,1100 | 205 | 3,5096 | 3,3900 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 248 | 3,1698 | 3,1400 | 181 | 3,4992 | 3,4000 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 355 | 3,1785 | 3,1500 | 247 | 3,4618 | 3,4100 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 143 | 3,1880 | 3,2400 | 125 | 3,4833 | 3,3900 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 87 | 3,2020 | 3,1200 | 60 | 3,6175 | 3,6050 |
| Triglyseridit (mmol/l) | | | | | | |
| Isän isän elinikä 55–74 vuotta | 386 | 1,1709 | 0,8500 | 293 | 1,6686 | 1,3600 |
| Isän isän elinikä yli 75 vuotta | 284 | 1,1257 | 0,9500 | 212 | 1,4743 | 1,1500 |
| Äidin äidin elinikä 55–74 vuotta | 248 | 1,0617 | 0,9500 | 190 | 1,6556 | 1,3600 |
| Äidin äidin elinikä yli 75 vuotta | 358 | 1,1273 | 0,9500 | 256 | 1,5823 | 1,2600 |
| 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 144 | 1,1162 | 0,9500 | 130 | 1,6074 | 1,2600 |
| 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa | 89 | 1,1340 | 0,9500 | 62 | 1,4665 | 1,2050 |

Muuttujien keskiarvojen ja mediaanien absoluuttisia ja suhteellisia eroja vertailtiin isovanhemman eliniän mukaan ja ottaen huomioon kunkin kyseisen muuttujan laadun ja suuruuden lähtökohtaisen suuruusluokan, valittiin sellaiset muuttujat tarkempaan tarkasteluun, joissa absoluuttiset tai suhteelliset erot olivat jatkotutkimusten kannalta mielekkään kokoisia. Lisäksi tutkittiin, painottuivatko nämä erot ryhmien välillä mies- vai naispuolisille tapauksille (Taulukot 4–5).

Taulukko 4. Sellaisten alustavien tulosten jakaantuminen tapausten sukupuolen mukaan, joissa 55–74 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsiin verrattuna yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlapsilla oli lievemmät vanhenemismuutokset, eli yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsien kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotuksen arvo oli suurempi, tulehdusarvot olivat matalammat, rasva-arvot olivat matalammat ja HDL-kolesteroli oli korkeampi, kuin 55–74-vuotta eläneiden lapsenlapsilla. Ryhmiä vertailtiin isänsän eliniän, äidinäidin eliniän ja yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrän perusteella.

| Vastemuuttuja | Isänsän elinikä | Äidinäidin elinikä | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrä |
|--|-----------------|--------------------|---|
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus 2011 | | | m |
| Kalenteri-iän ja DNA-metylaatioiän erotus 1986 | n | | m |
| CRP | m | | m |
| IL-6 | | m | |
| TNF- α | m | n | n |
| Interferoni γ | | | m |
| BMI | m | m | n |
| Rasvaprosentti | m | | n |
| Kokonaiskolesteroli | | m | |
| HDL-kolesteroli | m | m | |
| LDL-kolesteroli | | | |
| Triglyseridit | m | m | m |

m = hitaaseen vanhenemiseen viittaava tulos miehillä, n = hitaaseen vanhenemiseen viittaava tulos naisilla

Taulukko 5. Sellaisten alustavien tulosten jakaantuminen tapausten sukupuolen mukaan, joissa 55–74 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsiin verrattuna yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlapsilla oli kiihtyneemmät vanhenemismuutokset, eli yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsien kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotuksen arvo oli pienempi, tulehdusarvot olivat korkeammat, rasva-arvot olivat korkeammat ja HDL-kolesteroli oli matalampi, kuin 55–74-vuotta eläneiden lapsenlapsilla. Ryhmiä vertailtiin isänsä eliniän, äidinäidin eliniän ja yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrän perusteella.

| Vastemuuttuja | Isänsä elinikä | Äidinäidin elinikä | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien määrä |
|---|----------------|--------------------|---|
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 2011 | | n | n |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 1986 | m | n | |
| CRP | n | n | |
| IL-6 | n | n | n |
| TNF- α | | | |
| Interferoni γ | | | |
| BMI | | n | |
| Rasvaprosentti | n | n | |
| Kokonaiskolesteroli | | | |
| HDL-kolesteroli | n | | n |
| LDL-kolesteroli | | | |
| Triglyseridit | | | |

m = nopeaan vanhenemiseen viittaava tulos miehillä, n = nopeaan vanhenemiseen viittaava tulos naisilla

Tarkempien testien valitsemista varten (Taulukko 6) tutkittiin muuttujan arvojen jakauma niiltä muuttujilta, joissa oli eroja ryhmien välillä ja piirrettiin boxplot-kuvaajat. Kunkin vastemuuttujan mukaan normaalisti jakautuneille muuttujille tehtiin kahden riippumattoman otoksen t-testi tilastollisen merkitsevyyden tutkimiseksi ja laskettiin ryhmien välisten keskiarvojen absoluuttiset ja suhteelliset erot. Kunkin vastemuuttujan mukaan ei-normaalisti jakautuneille muuttujille tehtiin Mann-Whitney U-testi tilastollisen merkitsevyyden tutkimiseksi ja laskettiin ryhmien välisten mediaanien absoluuttiset ja suhteelliset erot. Tilastollisesti merkitsevinä tuloksina pidettiin tuloksia, joiden p-arvo on $<0,05$.

Taulukko 6. Tilastolliset testit, jotka valittiin niille ryhmille, joissa oli eroja tutkituissa vastemuuttujissa, kun verrattiin yli 75 vuotta eläneiden lapsenlapsia 55-74 vuotta eläneiden lapsenlapsiin. Testi valittiin sen perusteella, olivatko tapaukset jakautuneet normaalisti kunkin tutkittavan vastemuuttujan mukaan. Normaalisti jakautuneille ryhmille tehtiin kahden riippumattoman otoksen t-testi ja ei-normaalisti jakautuneille ryhmille tehtiin Mann-Whitney U-testi. Ryhmille, joissa ei ollut eroja, ei tehty mitään tilastollista testiä.

| Vastemuuttuja | Naiset | | | Miehet | | |
|---|-----------------|--------------------|---|-----------------|--------------------|---|
| | Isänsän elinikä | Äidinäidin elinikä | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärä | Isänsän elinikä | Äidinäidin elinikä | Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärä |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 2011 | | T | T | | | U |
| Kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 1986 | T | T | | T | | T |
| CRP | U | U | | U | | U |
| IL-6 | U | T | T | | U | |
| TNF- α | | T | T | U | | |
| Interferoni γ | | | | | | U |
| BMI | | U | U | U | U | |
| Rasvaprosentti | T | T | T | T | | |
| Kokonaiskolesteroli | | | | | U | |
| HDL-kolesteroli | U | | T | U | U | |
| LDL-kolesteroli | | | | | | |
| Triglyseridit | | | | U | U | U |

T = kahden riippumattoman otoksen t-testi, U = Mann-Whitney U-testi

4 TULOKSET

Alustavassa tarkastelussa yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien miespuolisilla lapsenlapsilla oli naispuolisilla lapsenlapsia useammin lievemmat vanhenemismuutokset eli suurempi kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus, alhaisemmat tulehdus ja lipidiarvot sekä korkeampi HDL-kolesteroli, kuin 55–74 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsilla. (Taulukko 4)

Alustavassa tarkastelussa yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien naispuolisilla lapsenlapsilla oli puolestaan miespuolisilla lapsenlapsia useammin kiihtyneet vanhenemismuutokset eli pienempi kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus, korkeammat tulehdusarvot ja lipidiarvot sekä alhaisempi HDL-kolesteroli, kuin 55–74 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsilla. (Taulukko 5)

Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlasten lievempiin vanhenemismuutoksiin viittaavista tuloksista oli merkitseviä kolme (Taulukko 7). Miesten triglyseridit olivat 0,21 mmol/l alhaisemmat (15 % alhaisemmat) niillä, joiden isänisä eli yli 75 vuotta kuin niillä, joiden isänisä eli 55–74 vuotta ($p = 0,033$) (Kuva 1). Naisten BMI oli 1,7 BMI-yksikköä alhaisempi niillä, joilla oli 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa kuin niillä, joilla oli 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa ($p = 0,025$) (Kuva 2). Kolmas merkitsevä tulos oli, että naisten rasvaprosentti oli 5,4 prosenttiyksikköä alhaisempi (19 % alhaisempi) niillä, joilla oli 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa kuin niillä, joilla oli 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa ($p = 0,010$) (Kuva 3).

Taulukko 7. Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlasten lievempiin vanhenemismuutoksiin viittaavat tulokset eli yli 75 vuotta eläneiden lapsenlapsilla on suurempi kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus, pienemmät tulehdusarvot ja lipidiarvot ja korkeampi HDL-kolesteroli, kuin 55–74 vuotta eläneiden lapsenlapsilla. Absoluuttiset ja suhteelliset erot 75 vuotta eläneiden lapsenlapsilla 55–74 vuotta eläneiden lapsenlapsiin sekä absoluuttisen ja suhteelliset erot niillä tapauksilla, joilla on 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa niihin tapauksiin, joilla on 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa.

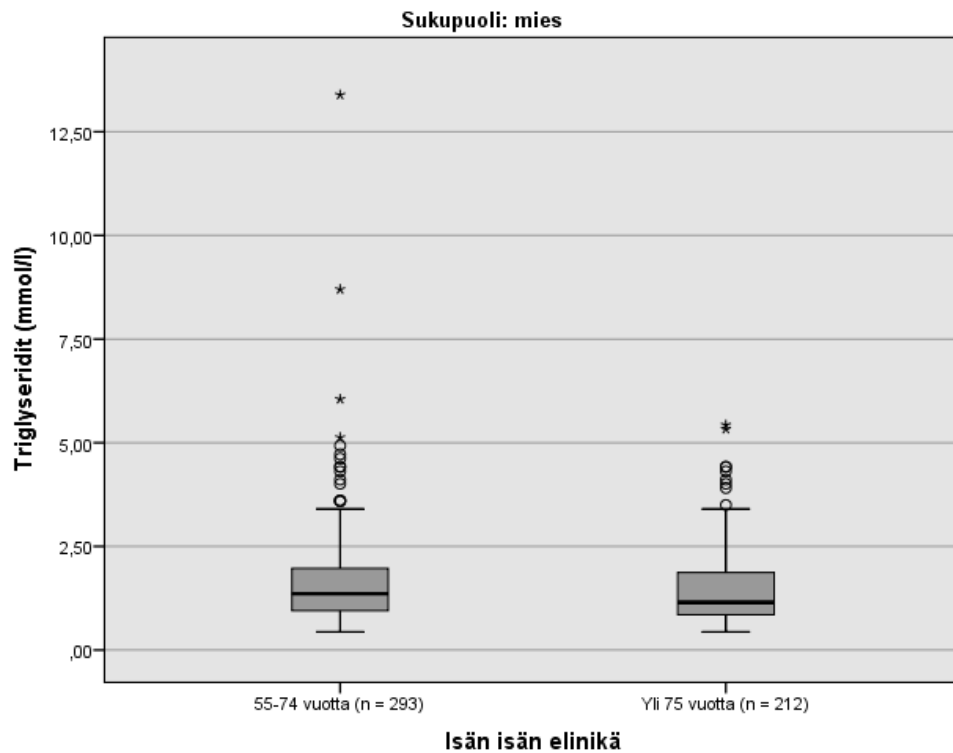
| | Absoluuttinen ero | Suhteellinen ero | p-arvo |
|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Riippuvuus isänisän eliniästä | | | |
| Naisten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus 1986 | 0,455 vuotta suurempi | – | 0,479 ^T |
| Miesten CRP | 0,085 mg/l pienempi | 10,494 % pienempi | 0,231 ^U |
| Miesten TNF- α | 0,655 pg/ml pienempi | 17,169 % pienempi | 0,102 ^U |
| Miesten BMI | 0,701 BMI yksikköä pienempi | 2,643 % pienempi | 0,106 ^U |
| Miesten rasvaprosentti | 0,390 prosenttiyksikköä pienempi | 2,377 % pienempi | 0,735 ^T |
| Miesten HDL-kolesteroli | 0,065 mmol/l suurempi | 5,830 % suurempi | 0,075 ^U |
| Miesten triglyseridit | 0,210 mmol/l pienempi | 15,441 % pienempi | 0,033^U |
| Riippuvuus äidinäidin eliniästä | | | |
| Miesten IL-6 | 0,585 pg/ml pienempi | 8,205 % pienempi | 0,699 ^U |
| Naisten TNF- α | 1,189 pg/ml pienempi | 26,860 % pienempi | 0,163 ^T |
| Miesten BMI | 0,788 BMI yksikköä pienempi | 2,930 % pienempi | 0,099 ^U |
| Miesten kokonaiskolesteroli | 0,100 mmol/l pienempi | 1,887 % pienempi | 0,446 ^U |
| Miesten HDL-kolesteroli | 0,020 mmol/l suurempi | 1,747 % suurempi | 0,528 ^U |
| Miesten triglyseridit | 0,100 mmol/l pienempi | 7,353 % pienempi | 0,059 ^U |

T = kahden riippumattoman otoksen t-testi, U = Mann-Whitney U-testi

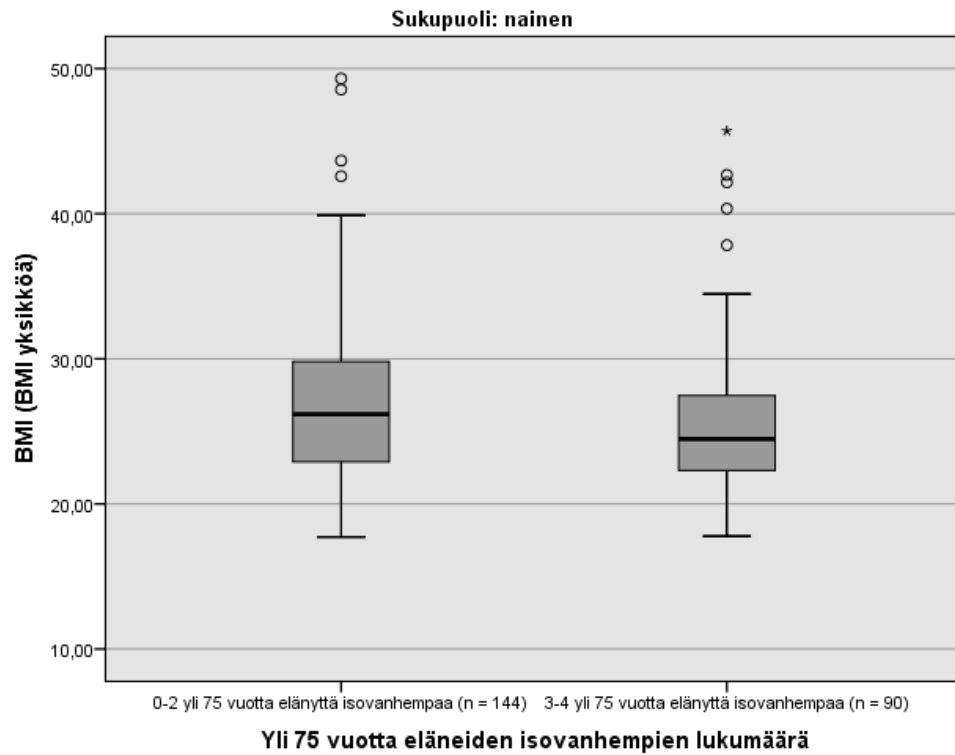
Taulukko 7 jatkuu sivulta 22.

| | Absoluuttinen ero | Suhteellinen ero | p-arvo |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
| Riippuvuus yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärästä | | | |
| Miesten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 2011 | 1,047 vuotta suurempi | – | 0,133 ^U |
| Miesten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatio-ikä erotus 1986 | 0,668 vuotta suurempi | – | 0,596 ^T |
| Miesten CRP | 0,105 mg/l pienempi | 12,651 % pienempi | 0,282 ^U |
| Naisten TNF- α | 0,198 pg/ml pienempi | 5,443 % pienempi | 0,824 ^T |
| Miesten interferoni- γ | 0,220 pg/ml pienempi | 25,581 % pienempi | 0,875 ^U |
| Naisten BMI | 1,713 BMI yksikköä pienempi | 6,540 % pienempi | 0,025^U |
| Naisten rasvaprosentti | 5,421 prosenttiyksikköä pienempi | 19,158 % pienempi | 0,010^T |
| Miesten triglyseridit | 0,055 mmol/l pienempi | 4,365 % pienempi | 0,292 ^U |

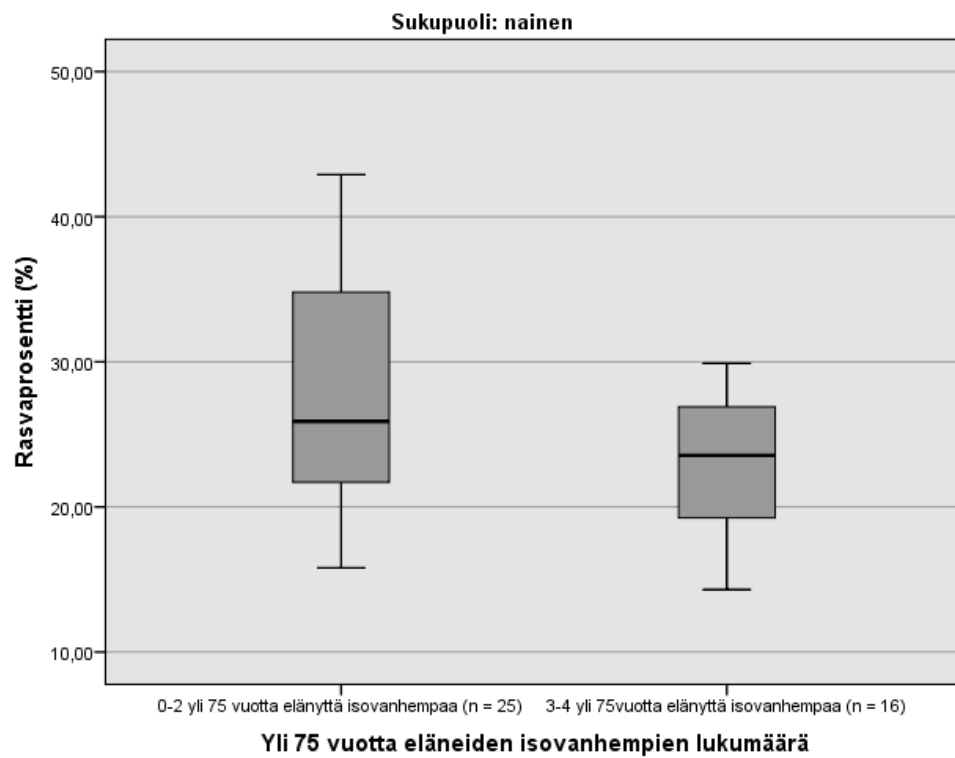
T = kahden riippumattoman otoksen t-testi, U = Mann-Whitney U-testi



Kuva 1. Miesten triglyseridien riippuvuus isänsä eliniästä.



Kuva 2. Naisten BMI:n riippuvuus yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärästä.



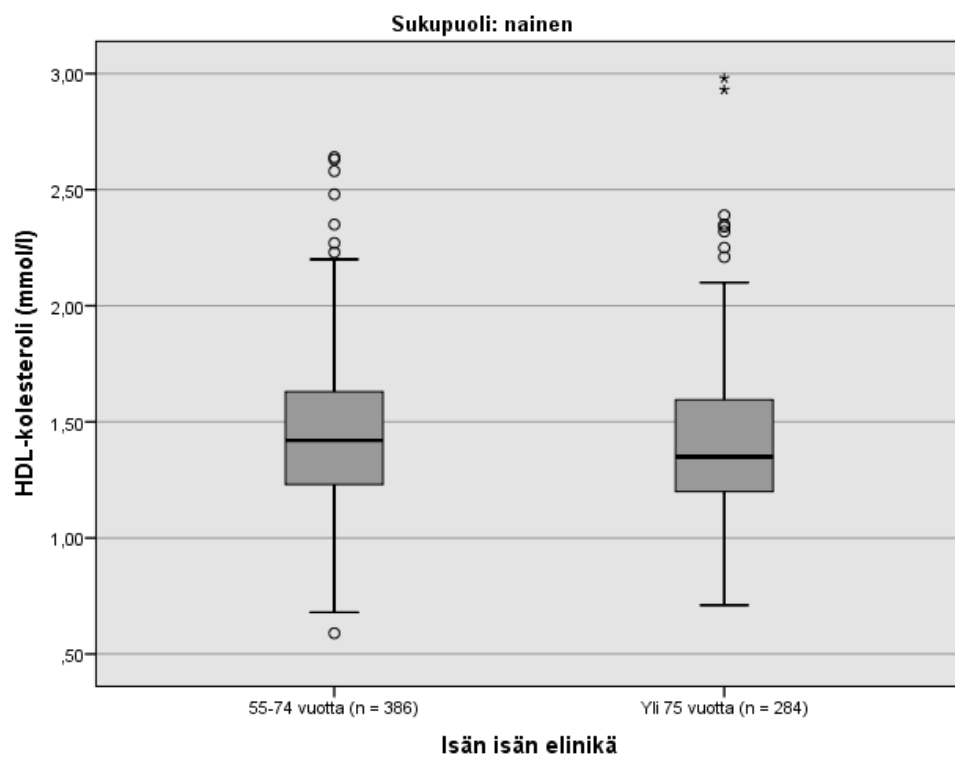
Kuva 3. Naisten rasvaprosentin riippuvuus yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärästä.

Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlasten kiihtyneisiin vanhenemismuutoksiin viittaavista tuloksista merkitseviä oli kaksi (Taulukko 8). HDL-kolesteroli oli 0,07 mmol/l pienempi (5 % pienempi) niillä naisilla, joiden isänisä eli yli 75 vuotta kuin niillä naisilla, joiden isänisä eli 55–74 vuotta ($p = 0,026$) (Kuva 4). Vuoden 1986 kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus oli 1,6 vuotta pienempi niillä naisilla, joiden äidinäiti eli yli 75 vuotta kuin niillä naisilla, joiden äidinäiti eli 55–74 vuotta ($p = 0,029$) (Kuva 5).

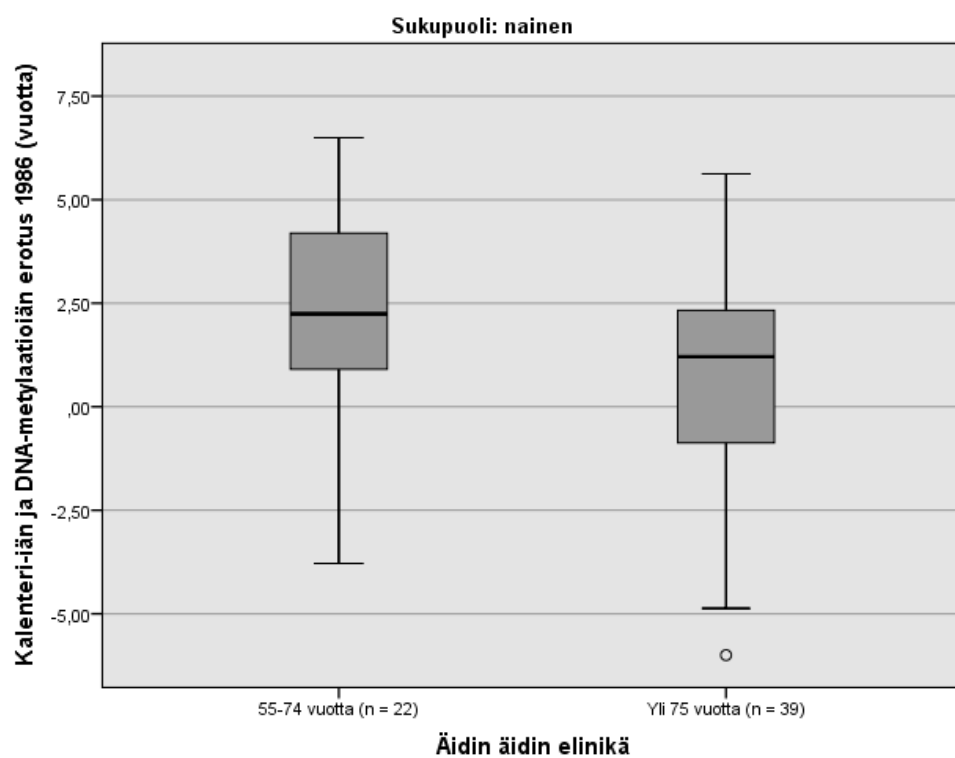
Taulukko 8. Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lastenlasten kiihtyneisiin vanhenemismuutoksiin viittaavat tulokset eli yli 75 vuotta eläneiden lapsenlapsilla on pienempi kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus, korkeammat tulehdusarvot ja lipidiarvot ja matalampi HDL-kolesteroli, kuin 55–74 vuotta eläneiden lapsenlapsilla. Absoluuttiset ja suhteelliset erot 75 vuotta eläneiden lapsenlapsilla 55–74 vuotta eläneiden lapsenlapsiin sekä absoluuttisen ja suhteelliset erot niillä tapauksilla, joilla on 3–4 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa niihin tapauksiin, joilla on 0–2 yli 75 vuotta elänyttä isovanhempaa.

| | Absoluuttinen ero | Suhteellinen ero | p-arvo |
|---|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Riippuvuus isänisän eliniästä | | | |
| Miesten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus 1986 | 1,206 vuotta pienempi | – | 0,181 ^T |
| Naisten CRP | 0,120 mg/l suurempi | 16,901 % suurempi | 0,190 ^U |
| Naisten IL-6 | 0,820 pg/ml suurempi | 15,242 % suurempi | 0,691 ^U |
| Naisten rasvaprosentti | 2,066 prosenttiyksikköä suurempi | 7,892 % suurempi | 0,143 ^T |
| Naisten HDL-kolesteroli | 0,070 mmol/l pienempi | 4,930 % pienempi | 0,026^U |
| Riippuvuus äidinäidin eliniästä | | | |
| Naisten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus 2011 | 1,572 vuotta pienempi | – | 0,067 ^T |
| Naisten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus 1986 | 1,574 vuotta pienempi | – | 0,029^T |
| Naisten CRP | 0,045 mg/l suurempi | 5,696 % suurempi | 0,152 ^U |
| Naisten IL-6 | 6,419 pg/ml suurempi | 99,569 % suurempi | 0,274 ^T |
| Naisten BMI | 0,586 BMI yksikköä suurempi | 2,328 % suurempi | 0,129 ^U |
| Naisten rasvaprosentti | 0,991 prosenttiyksikköä suurempi | 3,780 % suurempi | 0,517 ^T |
| Riippuvuus yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lukumäärästä | | | |
| Naisten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioikä erotus 2011 | 0,530 vuotta pienempi | – | 0,775 ^T |
| Naisten IL-6 | 16,840 pg/ml suurempi | 350,000 % suurempi | 0,185 ^T |
| Naisten HDL-kolesteroli | 0,074 mmol/l pienempi | 5,031 % pienempi | 0,063 ^T |

T = kahden riippumattoman otoksen t-testi, U = Mann-Whitney U-testi



Kuva 4. Naisten HDL-kolesterolin riippuvuus isänsän eliniästä.



Kuva 5. Naisten kalenteri-ikä ja DNA-metylaatioiän erotuksen 1986 riippuvuus äidinäidin eliniästä.

5 POHDINTA

5.1 Isovanhempien elinikä ja lastenlasten rasvakoostumus

Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, miten isovanhempien elinikä vaikuttaa heidän lastenlastensa vanhenemismuutosten ja vanhenemismuutosten laatuun. Tutkittiin myös sitä, onko tämä vaikutus riippuvainen isovanhempien ja lastenlasten sukupuolesta.

Vanhenemismuutoksia kuvaavien muuttujien arvoja alustavassa tarkastelussa vertailtaessa näytti siltä, että isovanhempien keskipitkä tai pitkä elinikä viivästytti miespuolisten lastenlasten vanhenemismuutosten kehittymistä, mutta sen sijaan nopeutti naispuolisten lastenlasten vanhenemismuutosten kehittymistä. On huomionarvoista, että tässä tarkastelun vaiheessa tulosten tilastollista merkitsevyyttä ei siis oltu vielä tutkittu. Eron naisten ja miesten välillä saattaa selittää se, että rasvakoostumuksessa (37) ja immuunijärjestelmässä (38) on eroja sukupuolten välillä.

Tarkemmassa tarkastelussa selvisi, että ainoat merkitsevät tulokset olivat, että isovanhempien keskipitkä tai pitkä elinikä vaikuttaa suotuisasti heidän naispuolisten lastenlasten rasvakoostumukseen pienentäen sen määrää kehossa. Pitkäikäisten ihmisten jälkeläisten on muissa tutkimuksissa havaittu sairastuvan myöhemmin sepelvaltimotautiin, verenpainetautiin ja diabetekseen (8). Pitkäikäisten jälkeläisillä tiedetään myös olevan terveyden kannalta edullisemmat kolesteroliarvot eli alhainen LDL-kolesteroli ja korkea HDL-kolesteroli (39).

Isovanhempien keskipitkän tai pitkän iän epäsuotuisia merkitseviä vaikutuksia tässä tutkimuksessa oli, että naisten isänisän keskipitkä tai pitkä elinikä on yhteydessä heidän alhaisempaan HDL-kolesteroliin. Naisilla heidän äidinäidin keskipitkä tai pitkä elinikä on myös yhteydessä heidän kiihtyneeseen DNA-metylaatioikään.

Pitkäikäisten ihmisten jälkeläiset tulevat todennäköisesti elämään pitkään (7) ja he tulevat sairastumaan vanhuuteen liittyviin tauteihin myöhemmin (8, 9). Jos pitkäikäisten ihmisten jälkeläiset tämän lisäksi myös vanhenevat hitaammin kuin lyhytikäisten jälkeläiset, rasvakudoksen

vanhenemismuutokset (3, 4), kuten lisääntynyt rasvakudoksen määrä, sen keskittyminen sisäelinten ympärille ja sen endokrinologiset häiriöt ilmaantuisivat hitaammin tai näkyisivät lievempinä pitkään eläneiden ihmisten jälkeläisissä. Pitkäikäisten jälkeläisten pitäisi siis olla muun muassa keskimäärin laihempia kuin lyhytikäisten jälkeläiset, kuten tässä tutkimuksessa saatiin selville. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan löydetty muita mahdollisia vanhenemismuutoksia rasvakudoksen muutosten lisäksi ja havaittua yhteyttä tapausten rasvakoostumuksen ja heidän isovanhempien iän välillä voi selittää muutkin seikat kuin vanhenemisen periytyminen.

Yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien eliniän ja heidän lastenlastensa alhaisen rasvakoostumuksen yhteyttä voi selittää kehon painoon vaikuttavien geenien periytyminen. Toisaalta aineistossa ei ole tietoa isovanhempien rasvakoostumuksesta. On silti mahdollista, että yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapset ovat perineet lihavuudelta suojaavia geenejä tai heillä on lihavuuteen liittyviä geenejä vähemmän kuin 55–74 vuotta eläneiden isovanhempien lapsenlapsilla. Nämä geenit tekisivät puolestaan yli 75 vuotta eläneiden isovanhempien ryhmästä vähemmän lihavia, mikä vähentää riskiä sairastua moniin sairauksiin (40), kuten sydän- ja verisuonisairauksiin ja tyypin 2 diabetekseen, ja siten lisää heidän todennäköisyyttään elää vähintään 75 vuotta päätyen tähän ryhmään. Perimän tiedetään selittävän osittain lihavuutta, mutta sen taustalla oleva genetiikka on monimutkaista, sillä tunnetaan useita kymmeniä geenejä, jotka vaikuttavat yhdessä tai erikseen lihavuuteen (41). Jotkin geenit vaikuttavat lihavuuteen energia-aineenvaihdunnan kautta kuten Niemann-Pick C1 -geeni tai suuntaamalla käyttäytymisen runsasenergiisiä ruokia suosivaksi kuten melanokortiini 4 reseptori -geeni (42).

Vanhenemiseen ja elinikään yhteydessä olevien geenien tiedetään liittyvän erilaisiin aineenvaihdunnan toimintoihin ja yksilönkehityksen säätelyyn (7, 23). Eräs tunnetuimmista vanhenemiseen ja elinikään liittyvistä geeneistä on APOE, jonka koodaama apolipoproteiini E liittyy kolesterolin kuljetukseen lipoproteiinipartikkeleissa. APOE-geenin alleeli APOE2 liittyy pitkään ikään ja alleeli APOE4 liittyy lyhyempään elinikään. (7) Toisaalta APOE ei välttämättä suoraan vaikuta elinikään, vaan sen vaikutus välittyy kolesterolin kuljetuksen kautta. APOE4-alleelin kantajuus on yhteydessä dyslipidemiaan (43) ja lisää siten riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin ja on siten yhteydessä

lyhyeen elinikään (7). Vaikka APOE ei suoraan liity tässä tutkimuksessa havaittuun yhteyteen isovanhempien eliniän ja heidän lastenlastensa rasvakoostumuksen välillä, se voisi liittyä tässä tutkimuksessa havaittuun yhteyteen miesten triglyseridien ja heidän isänsä eliniän välillä, sillä kolesterolin lisäksi myös triglyseridejä kuljetetaan elimistössä lipoproteiinipartikkeleissa (44), joiden toimintaa APOE-geenin koodaama apolipoproteiini E liittyy (7). Tulevaisuudessa ehkä tunnistetaan lisää vanhenemiseen liittyviä geenejä ja saadaan lisää tietoa niiden tehtävistä elimistössä. Ehkä jokin vanhenemiseen liittyvä geeni, jota ei olla vielä tunnistettu on yhteydessä myös itse rasvakudoksen toimintaan ja rakenteeseen, sillä niissä nähdään vanhenemiseen liittyviä muutoksia.

Perimän lisäksi yli 75 vuotta eläneiden lastenlasten alhaista BMI:ta ja rasvaprosenttia voisi osittain selittää myös terveelliset elämäntavat, sillä epäterveelliset elämäntavat, kuten vähäinen liikunta ja epäterveellinen ruokavalio, aiheuttavat lihavuutta (45). Lisäksi sosioekonominen asema voi selittää lastenlasten rasvakoostumusta, sillä alhainen sosioekonominen asema on yhteydessä lihavuuteen (46).

5.2 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen vahvuus oli, että käytettävissä oli tiettyjen muuttujien, kuten BMI:n, lipidiarvojen ja CRP:n suhteen laaja aineisto, joka oltiin kerätty eri puolilta Suomea. Aineiston puutteet olivat, että monet muuttujat, kuten tulehdusarvot, rasvaprosentti ja DNA-metylaatioikä oltiin määritetty vain pieneltä joukolta tapauksia. Monien tapauksien isovanhempien eliniästä ei ollut tietoa tai sitten heidän isovanhempansa eivät ole vielä kuolleet. Näiden seurauksena monet ryhmät, joihin tapaukset jaettiin isovanhempien eliniän ja jonkin vastemuuttujan mukaan, jäivät hyvin pieniksi, jolloin on liki mahdotonta löytää merkitseviä eroja ryhmien välillä, vaikka sellaisia olisikin.

Isovanhempien elinikä ei ollut aineistossa jatkuvana muuttujana, vaan valmiina luokkina, joista korkein oli yli 75 vuotta eläneet. 75 vuotta ei pidetä erityisen korkeana elinikänä, vaan joissakin tutkimuksissa esimerkiksi yli 85 vuoden ikä katsotaan kuvaavan vanhojen ihmisten ryhmää paremmin (8). Lisäksi 75 vuotta on vähemmän kuin vuonna 2016 syntyneiden tyttöjen (84,1 vuotta) ja poikien (78,4 vuotta) elinajanodotteet (13). Yli 75 vuotta eläneiden ryhmän siis tulkitaan tässä tutkimuksessa pitävän

sisällään keskipitkän ja pitkän eliniän eläneet isovanhemmat. Koska korkein ikäluokka oli niin matala, tässä tutkimuksessa ei päästy vertaamaan isovanhempien matalan ja oikeasti korkean iän vaikutusta lastenlasten vanhenemismuutoksiin.

Aineiston puutteiden lisäksi tämän tutkimuksen heikkouksia oli, että vanhenemisen mittaaminen on vaikeaa, koska kunnollisen vanhenemisen mittarin pitäisi pystyä kertomaan kronologista ikää tarkemmin missä kohtaa elinkaartaan yksilö on ja sen pitää kertoa itse vanhenemisprosessista eikä vanhenemiseen liittyvistä sairauksista. Ongelmallista mittaamisen kannalta on myös se, että eri kudokset vanhenevat eri tahtiin. (47) Toinen heikkous oli, että tässä tutkimuksessa vanhenemismuutosten kuvailuun käytettyihin muuttujiin vaikuttaa monet muutkin tekijät kuin pelkkä ikä. Esimerkiksi alhainen sosioekonominen asema vaikuttaa rasvakoostumukseen sen määrää lisäävästi (40, 46).

5.3 Tulosten merkitys ja tulevat tutkimukset

Tässä tutkimuksessa onnistuttiin löytämään yhteys rasvakoostumuksen ja isovanhempien eliniän välillä. Tulosten perusteella on kuitenkin vaikeaa tehdä johtopäätöksiä siitä, miten isovanhempien elinikä vaikuttaa heidän lastenlasten vanhenemiseen, sillä yhteydet isovanhemman keskipitkän tai pitkän eliniän ja lastenlasten myöhäisten vanhenemismuutosten välillä esiintyivät vain muutaman muuttujan kohdalla.

Tässä tutkimuksessa käytettyä LASERI-aineistoa täydennetään yhä seuraamalla tapauksia ja tekemällä heille jatkotutkimuksia. Tulevaisuudessa käytössä saattaa olla lisää tietoa tapausten tulehdusarvoista ja DNA-metylaatioiästä. Lisäksi heidän isovanhempiensa kuollessa käytössä on laajemmat tiedot isovanhempien eliniästä, mikä mahdollistaa analyysit suuremmalla otoskoolla.

LÄHTEET

- 1 JafariNasabian P, Inglis JE, Reilly W, Kelly OJ, Ilich JZ. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J Endocrinol*. 2017 Jul;234(1):R37-R51.
- 2 Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115.
- 3 Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology*. 2015 Apr;16(2):235-48.
- 4 Huffman DM, Barzilai N. Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Oct;1790(10):1117-23.
- 5 Mc Aueley MT, Mooney KM. Computationally Modeling Lipid Metabolism and Aging: A Mini-review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2015;13: 38–46.
- 6 Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
- 7 Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet*. 2013 Dec;132(12):1323-38.
- 8 Newman AB, Murabito JM. The epidemiology of longevity and exceptional survival. *Epidemiol Rev*. 2013;35:181-97.
- 9 Atzmon G, Schechter C, Greiner W, Davidson D, Rennert G, Barzilai N. Clinical phenotype of families with longevity. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Feb;52(2):274-7.
- 10 Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*. 2009 Apr;30(4):507-14.
- 11 Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, Harrington H, Israel S, Levine ME, Schaefer JD, Sugden K, Williams B, Yashin AI, Poulton R, Moffitt TE. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 28;112(30):E4104-10.
- 12 López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of ageing. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
- 13 Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolleet [verkkojulkaisu]. ISSN=1798-2529. 01 2016. Helsinki: Tilastokeskus (viitattu: 21.2.2018).

- 14 Austad SN. Why women live longer than men: sex differences in longevity. *Gend Med*. 2006 Jun;3(2):79-92.
- 15 Maklakov AA, Lummaa V. Evolution of sex differences in lifespan and aging: causes and constraints. *Bioessays*. 2013 Aug;35(8):717-24.
- 16 <https://www.thl.fi/fi/web/tapaturmat/tapaturmat-suomessa/yleisimmat-tapaturmatyypit> (viitattu 29.11.2017)
- 17 Ostan R, Monti D, Guerresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Oct 1;130(19): 1711–1725.
- 18 Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The Role of Androgens and Estrogens on Healthy Aging and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Nov;67(11): 1140–1152.
- 19 Clarke BL, Khosla S. Physiology of Bone Loss. *Radiol Clin North Am*. 2010 May;48(3): 483–495.
- 20 You D, Gu D, Yi Z. Familial transmission of human longevity among the oldest-old in china. *J Appl Gerontol*. 2010;29:308-332.
- 21 Dutta A, Henley W, Robine JM, Langa KM, Wallace RB, David Melzer D. Longer Lived Parents: Protective Associations With Cancer Incidence and Overall Mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Nov;68(11): 1409–1418.
- 22 Zhang G, Pradhan S. Mammalian epigenetic mechanisms. *IUBMB Life*. 2014 Apr;66(4):240-56.
- 23 Zampieri M, Ciccarone F, Calabrese R, Franceschi C, Bürkle A, Caiafa P. Reconfiguration of DNA methylation in aging. *Mech Ageing Dev*. 2015 Nov;151:60-70.
- 24 Nevalainen T, Kananen L, Marttila S, Jylhävä J, Mononen N, Kähönen M, Raitakari OT, Hervonen A, Jylhä M, Lehtimäki T, Hurme M. Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals. *Clin Epigenetics*. 2017 Feb 14;9:20.
- 25 Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, Ritz B, Bandinelli S, Neuhaus ML, Beasley JM, Snetselaar L, Wallace RB, Tsao PS, Absher D, Assimes TL, Stewart JD, Li Y, Hou L, Baccarelli AA, Whitel EA, Horvath S. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging (Albany NY)*. 2017 Feb 14;9(2):419-446.
- 26 Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Tsai PC, Roetker NS, Just AC, Demerath EW, Guan W, Bressler J, Fornage M, Studenski S, Vandiver AR, Moore AZ, Tanaka T, Kiel DP, Liang L, Vokonas P, Schwartz J, Lunetta KL, Murabito JM, Bandinelli S, Hernandez DG, Melzer D, Nalls M, Pilling LC, Price TR, Singleton AB, Gieger C, Holle R, Kretschmer A, Kronenberg F, Kunze S, Linseisen J, Meisinger C, Rathmann W, Waldenberger M, Visscher PM,

- Shah S, Wray NR, McRae AF, Franco OH, Hofman A, Uitterlinden AG, Absher D, Assimes T, Levine ME, Lu AT, Tsao PS, Hou L, Manson JE, Carty CL, LaCroix AZ, Reiner AP, Spector TD, Feinberg AP, Levy D, Baccarelli A, van Meurs J, Bell JT, Peters A, Deary IJ, Pankow JS, Ferrucci L, Horvath S. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016 Sep 28;8(9):1844-1865.
- 27 Perna L, Zhang Y, Mons U, Holleczer B, Saum KU, Brenner H. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics*. 2016;8: 64.
 - 28 Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A, Gálvez BG. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol*. 2016 Jun 15;594(12):3187-207.
 - 29 Hindsa P, Pietruska J. Senescence and tumor suppression. *F1000Res*. 2017 Dec 11;6:2121.
 - 30 Tchkonja T, Morbeck DE, von Zglinicki T, van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, Khosla S, Jensen MD, Kirkland JL. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010 Oct;9(5): 667–684.
 - 31 Weiskopf D, Weinberger D, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009 Nov;22(11):1041-50.
 - 32 Pereira BI, Akbar AN. Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging. *Front Immunol*. 2016 Nov 4;7:445.
 - 33 Salin K, Hirvensalo M, Magnussen CG, Telama R, Hutri-Kähönen N, Viikari J, Raitakari O, Tammelin T. Changes in Daily Steps and Body Mass Index and Waist to Height Ratio during Four Year Follow-Up in Adults: Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep;14(9): 1015.
 - 34 Kananen L, Marttila S, Nevalainen T, Kummola L, Junttila I, Mononen N, Kähönen M, Raitakari OT, Hervonen A, Jylhä M, Lehtimäki T, Hurme M, Jylhävä J. The trajectory of the blood DNA methylome ageing rate is largely set before adulthood: evidence from two longitudinal studies. *Age (Dordr)*. 2016 Jun;38(3):65.
 - 35 https://www.fimlab.fi/ohjekirja_/ohje.tmpl?sivu_id=194;setid=6013;id=3103 (viitattu 24.11.2017)
 - 36 <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50025> (viitattu 9.11.2017)
 - 37 Pulit SL, Karaderi T, Lindgren CM. Sexual dimorphisms in genetic loci linked to body fat distribution. *Biosci Rep*. 2017 Feb 3;37(1).

- 38 Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A479-85.
- 39 Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M, Iankowitz N, Sorkin JD. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jan;49(1):76-9.
- 40 Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Oct;106(40):641-8.
- 41 Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A, Afzal RM, Bukhari MM, Chaudhary AY, Naqvi SW. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus.* 2017 Jul 6;9(7):e1435.
- 42 Castillo JJ, Orlando RA, Garver WS. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. *Genes Nutr.* 2017 Oct 30;12:29.
- 43 Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life.* 2014 Sep;66(9):616-23.
- 44 Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol.* 2016 May-Jun;10(3):472-89.
- 45 Elvsaas IKØ, Giske L, Fure B, Juvet LK. Multicomponent Lifestyle Interventions for Treating Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Obes.* 2017;2017:5021902.
- 46 Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 May 16;12(5):e0177151.
- 47 Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine.* 2017 Jul;21: 29–36.